

## ОСОБЛИВОСТІ НООТРОПНОЇ ДІЇ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: ноотропні властивості; антиалкогольна, антиамнестична дія; антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1; пірацетам*

*Наведені результати експериментального вивчення особливостей ноотропної активності рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), зокрема, антиалкогольної та антиамнестичної активності. Визначено, що на моделі скополамінової амнезії АРІЛ-1 чинить виражений дозозалежний антиамнестичний ефект, який переважає дію референс-препарату в 1,3 рази. Поєднання антиамнестичної та протизапальної активності АРІЛ-1 дає підставу очікувати ефективність при лікуванні хвороби Альцгеймера. На моделі наркотичного сну АРІЛ-1 чинить виражений антиалкогольний ефект, за яким у 2,7 рази переважає дію референс-препарату. Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують наявність у АРІЛ-1 ноотропних властивостей, за якими він переважає пірацетам, та доводять доцільність подальшого вивчення АРІЛ-1 в якості ноотропного засобу.*

Одними з найважливіших складових ноотропної активності є антиамнестична дія та здатність підвищувати стійкість мозку до різних стресових факторів [2, 3, 13, 15]. Ноотропні засоби також є однією з груп препаратів, які підвищують стійкість мозку до токсичної дії етанолу та широко використовуються в комплексній терапії алкогольних отруєнь [5, 16, 17].

Виявлено, що однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імуннокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Є дані літератури, що свідчать про участь ІЛ-1 у здійсненні інтегративної функції ЦНС, формуванні емоційних станів тощо [7, 9, 20].

Механізм дії антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) пов'язаний зі здатністю пригнічувати активність одного з найбільш важливих прозапальних цитокінів — ІЛ-1 внаслідок конкурент-

ного зв'язування його специфічних рецепторів [8, 14].

Мета даного дослідження — експериментальне вивчення особливостей ноотропної активності рекомбінантного АРІЛ-1, а саме, антиалкогольної та антиамнестичної активності.

### Матеріали та методи

В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП. Препаратом порівняння ми обрали еталонний ноотропний препарат — пірацетам, який покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує кровообіг у головному мозку, знижує ознаки алкогольної інтоксикації [1, 11].

Вивчення антиамнестичної дії АРІЛ-1 проводили за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15-20 г на моделі порушення пам'яті, викликаного внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [4, 16].

Для визначення антиамнестичної активності АРІЛ-1 та пірацетам вводили в профілактичному режимі протягом 3 діб у вигляді ін'єкційного розчину: АРІЛ-1 — підшкірно в дозах 5 мг/кг та 15 мг/кг, пірацетам — внутрішньом'язово в дозі 200 мг/кг [17].

Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв після останнього введення АРІЛ-1 або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу — входу до темної камери, де в мишей виробляли УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 год повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Вважали, що миші, які не відвідували її протягом 3 хв, досягли критерію навченості.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год після амнезуюч-

Таблиця 1

**Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та пірацетаму на пам'ять піддослідних тварин за тестом умовної реакції пасивного уникнення, n=65**

Група	Кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість/% мишей, що досягли критерію навченості	Антиамнестична активність, %
		вихідний	через 24 год		
Інтактний контроль	24	13,8±1,4	157,1±5,8	19/79,2*****	—
Контрольна патологія	16	9,8±2,0	48,1±12,7*	1/6,3*	—
АРІЛ-1, 5 мг/кг	9	7,9±2,5*	129,8±19,9**	5/55,6*****	75,0
АРІЛ-1, 15 мг/кг	10	5,1±1,4*	125,6±17,0**	6/60*****	71,1
Пірацетам, 200 мг/кг	6	15,8±5,5	89,0±30,0*	1/16,7*	58,2

Примітка:

- 1) \* — достовірно відносно інтактної групи ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );
- 3) \*\*\* — достовірно відносно групи пірацетаму ( $p \leq 0,05$ );
- 4) у числівнику — абсолютна кількість тварин, у знаменнику — %.

го впливу скополаміну. Антиамнестичну активність розраховували за формулою:

$$AA = [(ЛП_{д} - ЛП_{СК}) / (ЛП_{ІК} - ЛП_{СК})] \times 100\%$$

де: AA — антиамнестична активність, %;

ЛП<sub>д</sub> — середній латентний період входу до темної камери під впливом досліджуваної речовини, с;  
ЛП<sub>СК</sub> — середній латентний період у групі контролю амнезії, с;  
ЛП<sub>ІК</sub> — середній латентний період у групі інтактного контролю, с [12, 17].

Вивчення антиалкогольної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом на білих мишах самцях масою 17-22 г на моделі наркотичного сну, викликаний внутрішньоочеревинним введенням етанолу в дозі 12,5 мг/кг [17].

Для визначення антиалкогольної активності препарати вводили в профілактичному режимі протягом 3 днів у вигляді ін'єкційних розчинів: АРІЛ-1 — підшкірно у дозі 15 мг/кг, пірацетам — внутрішньом'язово у дозі 200 мг/кг [6].

В якості показника антиалкогольної дії обрано зменшення тривалості наркотичного сну в хвилинах.

У разі обліку результатів у вигляді середня  $\pm$  стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента, у разі реєстрації результатів в

альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

### Результати та їх обговорення

На моделі скополамінової амнезії у мишей групи інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився у 11,4 рази, тобто сформувалась УПРУ (табл. 1). Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 79,4%. У 93,7% мишей групи контрольної патології спостерігали амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них у темній камері, та входили до неї в середньому за 48 с. Пірацетам достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та в 1,8 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, 1 тварина (16,7%) досягла критерію навченості. Антиамнестична активність пірацетаму становила 58,2%. АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг чинив більш виражений ефект — латентний період достовірно збільшився в середньому в 24,6 рази відносно вихідного стану та в 2,6 рази відносно показника групи контрольної патології. АРІЛ-1 в дозі 5 мг/кг сприяв збільшенню латентного періоду входу в темну камеру в 16,4 рази відносно вихідного стану та в 2,7 рази перевищував показник

групи контрольної патології. У групах тварин, лікованих АРІЛ-1 в дозах 5 та 15 мг/кг, кількість мишей, які досягли критерію навченості, становила 55,6% та 60% відповідно. Ці показники достовірно вище, ніж у групі тварин, які отримували пірацетам. Антиамнестична активність субстанції АРІЛ-1 в обох дозах дорівнювала 71,1-75%, що перевищує дію пірацетаму в 1,3 рази.

З результатів, наведених у табл. 2, видно, що всі тварини групи контрольної патології після введення токсичної дози етилового спирту через 1-2 хвилини займали горизонтальне положення, а в середньому через 69,4 хв миші переверталися на живіт та починали рухатись. Тобто введення етилового спирту викликало у них наркотичний сон, який тривав у середньому 69,4 хв.

Миші, які до введення етанолу отримали АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг, займали горизонтальне положення в середньому через 5-6 хв. Також у них спостерігалось достовірне зменшення тривалості наркотичного сну в середньому в 3 рази у порівнянні з тваринами групи контрольної патології, тобто АРІЛ-1 проявив виражену антиалкогольну активність, яка складає 66,4%. Одна з 9 тварин з групи АРІЛ-1 не зазнала наркотичного сну, без її урахування антиалкогольна активність АРІЛ-1 становила 62,4%.

Таблиця 2

**Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та пірацетаму на тривалість наркотичного сну при введенні розчину етанолу у мишей, n=33**

Група	Кількість тварин	Тривалість наркотичного сну, хв	Антиалкогольна активність, %
Контрольна патологія	7	69,4±17,5	—
АРІЛ-1, 15 мг/кг	9	23,2±4,0*/**	66,4
	8***	26,1±1,5*/**	62,4
Пірацетам, 200 мг/кг	9	52,4±6,7	24,5

Примітка:

1) \* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );

2) \*\* — достовірно відносно пірацетаму ( $p \leq 0,05$ );

3) \*\*\* — без урахування тварини, яка не піддалася наркозу.

Миші, які отримували пірацетам у дозі 200 мг/кг, перевертались на бік через 1-2 хв після введення етанолу, тобто пірацетам не гальмує прояви алкогольної інтоксикації. В цій групі тварин теж спостерігалась тенденція до зниження тривалості наркотичного сну в середньому в 1,3 рази, але ці зміни не були достовірними. Тобто, можна стверджувати, що пірацетам чинить слабку антиалкогольну дію, яка становить 24,5%, що у 2,7 рази поступається дії АРІЛ-1.

#### ВИСНОВКИ

1. На моделі скополамінової амнезії АРІЛ-1 чинить виражений дозозалежний антиамнестичний ефект, який переважає дію референс-препарату в 1,3 ра-

зи. Також варто зазначити, що дози АРІЛ-1 були в 13-40 разів нижче за дозу пірацетаму, тобто активність досліджуваної речовини значно вище. Оскільки амнезію викликано холіноблокатором скополаміном, можна вважати, що АРІЛ-1 має холінопозитивні властивості, притаманні більшості сучасних ноотропів [12].

2. У попередніх дослідженнях встановлено, що АРІЛ-1 чинить потужну протизапальну дію [10]. Поєднання антиамнестичної та протизапальної активності є привабливою рисою фармакодинаміки АРІЛ-1, оскільки дає підставу очікувати ефективність при лікуванні хвороби Альцгеймера, в патогенезі якої імунне запалення відіграє значну роль,

а в лікуванні використовуються НПЗЗ [18, 19, 21].

3. На моделі наркотичного сну АРІЛ-1 чинить виражений антиалкогольний ефект, а саме, значно послаблює токсичний вплив етанолу на головний мозок піддослідних тварин. За ефективності на моделі одноразового введення токсичної дози етанолу АРІЛ-1 у 2,7 рази переважає дію референс-препарату. Це дозволяє вважати, що застосування АРІЛ-1 в клінічних умовах при гострих алкогольних інтоксикаціях здатне послабити прояви алкогольного отруєння та значно покращити ефективність лікування. Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень АРІЛ-1 в якості засобу протиалкогольної дії та доводять можливість розробки нових підходів до терапії алкогольних інтоксикацій, а можливо, дозволять оптимізувати лікування алкогольної хвороби.

4. Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують наявність у АРІЛ-1 ноотропних властивостей, за якими він переважає пірацетам, та доводять доцільність подальшого вивчення АРІЛ-1 в якості ноотропного засобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.Н. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2000. — Т. 2, №6. — С. 178-184.
2. Бачинская Н.Ю., Демченко Е.В., Литовченко С.В., Шулькевич А.А. // *Журн. практичного лікаря*. — 2005. — №2. — С. 37-44.
3. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. // *Новости медицины и фармации*. — 2004. — №14 (155). — С. 10.
4. Гацура В.В. *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ*. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
5. Гусев Е.И., Дробышева Н.А., Никифоров А.С. *Лекарственные средства в неврологии: Практическое руководство*. — М., 1998. — 304 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
7. Зубарева О.Е., Лебедев А.А., Симбирцев А.С. и др. // *Наркология: научно-практ. журн.* — 2007. — №11. — С. 14-16.
8. Иванец Н.Н. *Лекции по клинической наркологии*. — М., 2001. — 344 с.
9. Кетлинский С.С., Симбирцев А.С. *Цитокины*. — М.: Фолиант, 2008. — 552 с.

10. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ARIL-1): Автореф. ... дис. канд. фарм. наук. — Х., 2009. — 19 с.
11. Компендіум 2007 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — Т. 2. — С. С-186-С-187.
12. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2005. — С. 153-158.
13. Петрова Л.Н., Григорьев В.В., Бачурин С.О. //Бюлл. эксперим. биол. и медицины: ежемесячный междунар. научно-теорет. журн. / РАМН. — 2005. — Т. 140, №12. — С. 645-646.
14. Подкорытов В.С., Расин С.М. //Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2009. — №2 (16). — С.32-37.
15. Чухрова М.Г., Федоров А.В., Захаров В.В., Степанов Ю.Г. Патогенетические аспекты интенсивной терапии алкогольной интоксикации //Матер. Междунар. науч.-практ. конф. "Новые методы лечения и реабилитации в наркологии (заместительная терапия, психофармакотерапия, психотерапия)". — Татарстан, Россия. — Казань, 2004. — С. 380-384.
16. Шабанов П.Д. Основы наркологии. — С.Пб.: Лань, 2002. — 560 с.
17. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. //Вісник фармації. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
18. Etminan M., Gill S., Samii A. //BMJ. — 2003. — Vol. 327. — P. 128-136.
19. Grudman M. New therapeutic advances in Alzheimer's disease. In: Reseach and practice in Alzheimer's disease. — Vol. 5. — Serdi Publishing (Paris). Springer Publishing Company (NY), 2001. — P. 172-177.
20. Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. //Magn. Reson. Med. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.
21. Rosenberg P. //Intern. Rev. of Psychiatry (Abingdon, England). — 2005. — Vol. 10, №6. — P. 503-514.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2010 р.